

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND 05.02.2003



REC'D 21 JUL 2003

WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 54 822.6

Anmeldetag: 25. November 2002

Anmelder/Inhaber: Carl-Fr. Coester,  
Unna/DE

Bezeichnung: Pharmazeutische Wirkstoffkombination sowie  
deren Verwendung

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. Juni 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wehner

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Best Available Copy**

**Dipl.-Chem. E.L. FRITZ  
Dr. Dipl.-Phys. R. BASFELD  
Dipl.-Ing. J. GRAEFE**

**Patentanwälte**

**M. HOFFMANN**

**B. HEIN**

**Rechtsanwälte**

**Ostentor 9**

**59757 Arnsberg**

**PT 02/276  
22.11.2002/WO**

**Herrn  
Carl-Fr. Coester  
Hibbingser Weg 67**

**59427 Unna**

=====

**"Pharmazeutische Wirkstoffkombination sowie deren  
Verwendung"**

=====

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Wirkstoffkombination enthaltend Triazolinonderivate sowie die Verwendung von Triazolinonderivaten sowie deren pharmazeutisch verträglicher Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson.

5

Bei der Parkinson'schen Krankheit kommt es zum Abbau von Nervenzellen im Gehirn, die für die Produktion des sogenannten Dopamins benötigt werden. Dopamin gehört zu den Botenstoffen im Gehirn, die den Informationsaustausch zwischen benachbarten Nervenzellen ermöglichen. Durch den Rückgang von Dopamin beim Parkinson Patienten überwiegen andere Botenstoffe, das heißt das Gleichgewichtsverhältnis der Botenstoffe ist gestört. Im Laufe der chronischen Erkrankung kommt es zu einem massiven Ungleichgewicht der Botenstoffkonzentrationen. Zu den Symptomen bei der Parkinson'schen Krankheit gehören insbesondere Koordinationsschwierigkeiten und Störungen der Beweglichkeit.

In den meisten Fällen beginnt die Krankheit erst im fortgeschrittenen Lebensalter, insbesondere etwa zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. In selteneren Fällen setzt der Krankheitsbeginn aber auch wesentlich früher ein, unter Umständen schon vor dem 30. Lebensjahr. Nach Schätzungen leiden weltweit mehr als eine Million Patienten an der Parkinson'schen Krankheit. Problematisch ist, dass oft die Krankheit im frühen Stadium nicht erkannt wird. Daher werden viele Patienten zunächst nicht behandelt.

Eine der gängigen Behandlungsmethoden besteht darin, dass man den fehlenden Botenstoff Dopamin durch Zugabe entsprechender Arzneimittel ersetzt. Problematisch ist dabei, dass bei längerer Einnahme von L-Dopa dessen Wirksamkeit nachlässt, so dass die Dosierung erhöht werden muss. Hohe L-Dopa Dosierungen führen jedoch zu einer Reihe von Nebenwirkungen und bei längerer

Einnahme zu unerwünschten Spätfolgen. Dies ist insbesondere bei denjenigen Patienten problematisch, bei denen die Krankheit bereits in vergleichsweise niedrigem Lebensalter ausbricht. Ein hoher Prozentsatz der mit L-Dopa behandelten Patienten zeigt bereits nach 5 einigen Jahren motorische Störungen. Aus diesen Gründen ist man in letzter Zeit verstärkt dazu übergegangen, insbesondere zu Beginn der Therapie sogenannte Dopaminagonisten einzusetzen, die dann teilweise im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit L-Dopa kombiniert werden.

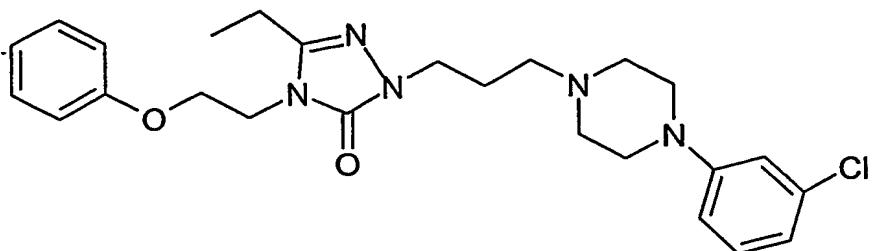
10

Aus dem Stand der Technik ist Nefazodon, ein Phenoxyethyl-triazolinon-phenylpiperazin, als Antidepressivum bekannt geworden. Es wird angenommen, dass die antidepressive Wirkung von Nefazodon mit der Verstärkung der Serotonergenaktivität im zentralen 15 Nervensystem zusammenhängt. Als Wirkstoff wird in den entsprechenden Arzneimitteln in der Regel das Nefazodonhydrochlorid verwendet. Dieses Mittel wird ausschließlich gegen depressive Erkrankungen eingesetzt. Vom Hersteller werden in der Gebrauchsinformation einige Nebenwirkungen angegeben, wobei als häufigere Nebenwirkungen betreffend das Nervensystem unter 20 anderem angegeben wird, dass Störungen der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie) und Verlangsamung von Bewegungsabläufen auftritt. Hieraus schließt der Fachmann, dass Nefazodon zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit, bei der ja unter anderem die vorgenannten Symptome auftreten, kontraindiziert 25 ist. Der Fachmann hatte somit keine Veranlassung, die Wirksamkeit von Nefazodon bei der Behandlung von Morbus Parkinson zu prüfen. Über entsprechende Untersuchungen in dieser Richtung ist dem Anmelder folglich nichts bekannt.

30

Die exakte Formel für Nefazodon ist beispielsweise in der DE 34 43 820 C2 wiedergegeben und entspricht der nachfolgend angegebenen

Strukturformel I



5

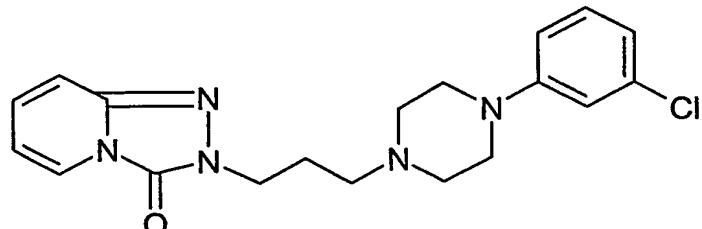
Nefazodon

Die genaue Bezeichnung nach der chemischen Nomenklatur lautet  
2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(2-  
phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on. In der vorgenannten  
10 Druckschrift wird Nefazodon als antidepressiv wirksames Mittel  
bezeichnet. Weitere Indikationen werden nicht angegeben.

Aufgrund der oben genannten Tatsache, dass der Dopaminverbrauch  
bei Parkinson Patienten nach längerer Behandlungszeit zunimmt,  
15 verbunden mit der Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen und dem  
Auftreten von Langzeitschädigungen und angesichts der weiten  
Verbreitung der Krankheit, deren Häufigkeit zudem zuzunehmen  
scheint, besteht ein großes volkswirtschaftliches Bedürfnis daran,  
Medikamente zu finden, die eine Therapie ermöglichen, bei der die zu  
20 verabreichen L-Dopamin-Dosen gesenkt werden können.

Die ältere nicht vorveröffentlichte Anmeldung DE 102 23 254.7,  
angemeldet am 24.05.2002, des Anmelders beschreibt bereits die  
Verwendung der Triazolinonderivate 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-  
25 piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-  
on (Nefazodon) beziehungsweise dessen pharmazeutisch verträgliche  
Salze und die Verwendung von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-  
propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) bei der  
Behandlung von Morbus Parkinson.

## Strukturformel II



5

Trazodon

Überraschenderweise konnte festgestellt werden, dass diese bislang  
10 nur als Antidepressiva bekannten Substanzen eine außerordentlich  
gute therapeutische Wirkung bei der Behandlung der  
Krankheitssymptome von Morbus Parkinson zeigen. Im Anschluss an  
diese medizinisch und volkswirtschaftlich bedeutsamen Erkenntnisse  
wurden weitere klinische Studien mit Versuchsreihen an Patienten  
15 durchgeführt, durch die die erstaunliche Wirksamkeit der genannten  
Wirkstoffe bestätigt werden konnte. Dabei wurden aber zunächst nur  
jeweils entweder Nefazodon oder Trazodon als Wirkstoff für sich  
allein bei der Behandlung von Patienten eingesetzt. Bei dem Wirkstoff  
Trazodon hat sich als nachteilig erwiesen, dass dieser bei den  
20 Patienten nach der Einnahme eine gewisse Müdigkeit erzeugt. Die  
Einnahme dieses Wirkstoffs durch den Patienten am Tage ist daher  
weniger empfehlenswert.

Bei der Behandlung der Parkinson-Patienten mit den bislang üblichen  
25 Dopamin-Medikamenten war es bislang bei der Einnahme des  
Dopamin-Mittels am Abend üblich, zusätzlich ein sogenanntes  
Depotmittel dem den Wirkstoff Dopamin enthaltenden Medikament  
beizugeben, da anderenfalls eine unerwünschte zu rasche  
Freisetzung des Dopamins im Stoffwechsel des schlafenden Patienten

erfolgte, so dass in nachteiliger Weise die Wirkung des Dopamins nicht über eine ausreichend lange Zeitdauer bis zum anderen Morgen hin anhielt. Die dabei üblicherweise verwendeten Depotmittel sind nach dem Stand der Technik sehr kostenaufwendig.

5

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, ein Medikament für die Behandlung von Parkinson-Patienten zur Verfügung zu stellen, welches insbesondere auch für die abendliche Einnahme geeignet ist und kostengünstiger auf den Markt gebracht werden kann.

10

Die Lösung dieser Aufgabe liefert eine erfindungsgemäße pharmazeutische Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 2 beziehungsweise die Verwendung der Wirkstoffe Trazodon und Nefazodon in Kombination zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson gemäß Anspruch 1.

15

Bei den zuvor beschriebenen weiteren Untersuchungen konnte überraschenderweise festgestellt werden, dass die genannte Tatsache, dass der Wirkstoff Trazodon beim Patienten eine gewisse Müdigkeit erzeugt in besonders vorteilhafter Weise therapeutisch genutzt werden kann. Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Trazodon wurde den Patienten abends verabreicht. Der Wirkstoff Trazodon wirkte beim Patienten schlaffördernd. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung von Parkinson-Patienten mit Nefazodon oder auch Trazodon auch weiterhin eine ergänzende Einnahme von Dopamin durch den Patienten sinnvoll ist. Dies hängt sicher auch von dem jeweiligen Patienten und dem Stadium der Krankheit ab. Die Wirkstoffe Nefazodon und Trazodon sind daher mindestens in der Lage, eine Senkung der notwendigen Dosis des einzunehmenden Dopamins zu erreichen. Abends wurde den Patienten jedoch bislang aus den zuvor genannten Gründen das zu verabreichende Dopamin in Verbindung mit einem Depotmittel gegeben.

20

25

30

Durch weitere Untersuchungen konnte nun festgestellt werden, dass der Wirkstoff Trazodon selbst bei dem außerdem eingenommenen Dopamin-Medikament eine Depotwirkung erzeugt. Diese Erkenntnis

5 führt zu dem entscheidenden Therapievorteil, das man nun bei abendlicher Einnahme von Trazodon das zusätzlich zu

verabreichende Dopamin-Medikament ohne das bislang notwendige Depotmittel einnehmen kann, wobei dennoch die günstige langsame Freisetzung des Dopamins in der Schlafphase erfolgt. Da das

10 Depotmittel entfällt führt dies zu einem erheblichen Kostenvorteil in der Therapie. Da außerdem das Trazodon schlaffördernd wirkt, wird darüber hinaus auch der Dopamin-Verbrauch in der Schlafphase

15 gemindert. Am kommenden Morgen kann dann der Patient das für die Verabreichung tagsüber besser geeignete Nefazodon einnehmen. Bei den durchgeführten Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Patienten nach dieser Nefazodon-Einnahme, bei der am Vorabend Trazodon eingenommen wurde, einen gelösten Eindruck machen. Die Kombination der Wirkstoffe Nefazodon und Trazodon in der Therapie von Morbus Parkinson führt also zu erstaunlich guten Ergebnissen.

20 Dabei erbringt die kombinierte Therapie mit beiden Wirkstoffen, die gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft eingenommen werden können in mehrerer Hinsicht Vorteile, die über die Wirkung bei einer Therapie mit jeweils nur einem der beiden Einzelwirkstoffe hinausgeht.

5

Besonders vorteilhaft und bevorzugt ist die zeitlich abgestufte Anwendung der beiden genannten Wirkstoffe in der Therapie von Morbus Parkinson. Ganz besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Trazodon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon oder eines dieses enthaltenden Mittels am Abend oder vor dem Schlafengehen in Kombination mit der Verwendung von Nefazodon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon

beziehungsweise eines dieses enthaltenden Mittels am Tage in einer oder mehreren Einzeldosen.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der genannten Wirkstoffe Nefazodon und/oder Trazodon in Arzneimitteln, die in Tablettenform vorliegen. Dabei wird als vorteilhaft angesehen, wenn eine für eine Einzeldosis vorgesehene Tablette zwischen etwa 50 mg und etwa 200 mg eines der Wirkstoffe Nefazodon oder Trazodon oder jeweils eine entsprechende Dosis beider Wirkstoffe enthält. Dabei kann es auch vorteilhaft sein, beide Wirkstoffe in einer Tablette zu kombinieren, wobei dann die Einzeldosis des einzelnen Wirkstoffs in der Tablette verringert werden kann, so dass beispielsweise auch eine Tablette jeweils nur 25 mg Nefazodon und 25 mg Trazodon enthalten könnte. Außerdem ist es möglich, das jeweilige Verhältnis der Wirkstoffanteile in einzelnen Tabletten oder gleichzeitig oder zeitlich versetzt einzunehmenden Kombinationspräparaten zu variieren, wobei es sich aus den zuvor genannten Gründen anbietet, die Dosierung des Wirkstoffs Nefazodon bei der Einnahme am Tage höher zu wählen als den jeweiligen Anteil an Trazodon und dieses Verhältnis zum Abend hin zu verschieben, so dass Abends einzunehmende Tabletten vorzugsweise überwiegend den Wirkstoff Trazodon und in einer nur geringeren Menge den Wirkstoff Nefazodon enthalten. Selbstverständlich ist es auch möglich, den Patienten Abends eine oder mehrere Tabletten einnehmen zu lassen, die nur Trazodon enthalten.

Der Wirkstoff Trazodon kann in dem diesen enthaltenden Arzneimittel als pharmazeutisch verträgliches Salz vorliegen, beispielsweise in Form des Hydrochlorids.

Parkinson-Patienten leiden häufig aufgrund ihrer Krankheit unter Depressionen. Aufgrund der Tatsache, dass bei nicht unter Parkinson leidenden depressiven Patienten die Einnahme von Nefazodon aber

auch Trazodon zu Nebenwirkungen betreffend das Nervensystem führte, beispielsweise zu Störungen der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie) und Verlangsamung von Bewegungsabläufen, ging man bislang davon aus, dass Nefazodon beziehungsweise Trazodon bei an Depressionen leidenden aber nicht von der Parkinson'schen Krankheit betroffenen Patienten kontraindiziert ist. Die nach der Feststellung der Wirksamkeit der Wirkstoffe Nefazodon und Trazodon bei der Behandlung der Symptome der Parkinson'schen Krankheit von dem Anmelder veranlassten Untersuchungen haben zu der Erkenntnis geführt, dass bei Parkinson-Patienten, insbesondere bei solchen, die parallel mit Dopamin-haltigen Medikamenten therapiert werden, die antidepressive Wirkung der Wirkstoffe Nefazodon beziehungsweise Trazodon besonders in Erscheinung tritt. Es ist daher nach den neuen Erkenntnissen, die sich aus den Untersuchungen im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ergeben, besonders empfehlenswert, die Wirkstoffe Nefazodon beziehungsweise Trazodon jeweils für sich genommen, in Kombination miteinander und/oder in Kombination mit Dopamin-haltigen Arzneimitteln spezifisch auch zur Behandlung von Depressionen bei Parkinson-Patienten einzusetzen.

**Patentansprüche:**

1. Verwendung von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon sowie von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.
2. Pharmazeutische Wirkstoffkombination enthaltend 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Therapie von Morbus Parkinson.
3. Verwendung nach Anspruch 1 bei Patienten, die gleichzeitig mit L-Dopamin therapiert werden.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 3, bei der das Trazodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthaltende Mittel für eine Einnahme am Abend vorgesehen ist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 4, bei der das Arzneimittel in Tablettenform vorliegt, wobei eine für eine Einzeldosis vorgesehene Tablette zwischen etwa 50 mg und etwa 200 mg eines der Wirkstoffe Nefazodon oder Trazodon oder jeweils eine entsprechende Dosis beider Wirkstoffe enthält.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 3, 4 oder 5 oder  
Verwendung einer pharmazeutischen Wirkstoffkombination nach  
Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung  
von Depressionen bei Parkinson-Patienten.

### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon sowie von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.